

BAB VI

PEMBAHASAN

Dari penelitian ini didapatkan hasil tingkat remisi pasien AR di rumah sakit dr. Saiful Anwar, Malang adalah 26,1% dan yang tidak remisi sekitar 73,9% dengan menggunakan pengobatan metotreksat. Pada penelitian lain oleh Sokka *et al.* tahun 2008 (penelitian QUESTRA) yang juga menilai tingkat remisi pasien AR yang menggunakan DMARD konvensional dilakukan pada beberapa negara didapatkan tingkat remisi berdasarkan DAS28 sebagai berikut: Yunani 36,5%; Irlandia 22,4%; Amerika Serikat 36,1%; Finlandia 30,9%; Perancis 29,2%; Swedia 24,4%; Inggris 18,4%; Italia 7,7%; Kanada 19,8%; Turki 14,4%; Jerman 18,1%; Argentina 9,2%; Rusia 4,5%.¹⁵⁴ Laporan dari *National Inflammatory Arthritis Registry* (NIAR) Malaysia tahun 2010 sebelum digunakan strategi pengobatan *Treat to Target* (T2T) mencatat aktivitas penyakit berdasarkan DAS28 yang termasuk dalam remisi sebesar 13,9% dan LDA sebesar 16,5%. Setelah digunakan strategi pengobatan T2T menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam mengontrol aktivitas penyakit yaitu 32,6% mengalami remisi dan 27,8% dalam kondisi LDA.¹⁵⁵

Hasil remisi ini masih lebih rendah dibandingkan data klinis dari negara lain. Qatar dapat mencapai tingkat remisi sebesar 49%¹⁵⁶, Singapura 49,6%¹⁵⁷, Denmark 58%¹⁵⁸. Pada *Randomized Controlled Trial* (RCT) lain yang juga menerapkan strategi pengobatan dengan T2T misalnya *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis* (CAMERA)¹⁵⁹ dan *Effect of a Treatment Strategy of Tight Control for Rheumatoid Arthritis* (TICORA)¹⁶⁰ menunjukkan

tingkat remisi yang lebih tinggi yaitu 40-65% pada pasien yang telah mendapat terapi intensif selama 1 tahun.

Alasan mengapa tingkat remisi ini lebih rendah pada penelitian ini mungkin disebabkan karena keterlambatan dalam memulai terapi DMARD atau keterlambatan dalam memulai DMARD yang lebih poten, dan atau agen biologi karena alasan dana. Sebagai tambahan, mungkin terapi AR tidak dieskalasi setelah pasien mengalami perbaikan yang signifikan pada aktivitas penyakitnya. Dari literatur juga dikatakan beberapa penyebab terjadinya kegagalan remisi pada AR meliputi ketakutan pasien terhadap efek samping pengobatan, komorbiditas pasien, dan tolerabilitas terhadap dosis DMARD yang lebih tinggi.¹⁵⁵ Beberapa penelitian multi etnis juga melaporkan perbedaan antar etnis dengan keparahan aktivitas penyakit AR. Ras Afrika-Amerika, Hispanik, dan Asia dikatakan memiliki AR yang lebih berat dibandingkan ras Kaukasia. Mungkin terdapat variasi genetik diantara etnis ini yang berhubungan dengan luaran yang lebih buruk. Ulasan penelitian menunjukkan bahwa ras Asia memiliki sub tipe HLA-DRB1 yang berbeda dibanding ras Eropa dan polimorfik varian ini berhubungan dengan keparahan penyakit yang lebih besar. Disamping adanya variasi genetik, keragaman budaya dan pola makan juga berhubungan dengan perbedaan prevalensi AR dan aktivitas penyakit.¹⁶¹

Dari hasil penelitian ini didapatkan pasien AR sebagian besar adalah wanita dengan perbandingan sekitar 5:1. Hal ini sesuai dengan yang didapatkan pada literatur yang menyebutkan bahwa prevalensi AR lebih sering ditemukan pada wanita dibandingkan pada pria dengan perbandingan 3:1.^{5,20} Hasil penelitian ini mendapatkan rasio yang lebih besar dibandingkan literatur. Pada penelitian yang dilakukan oleh Suta *et al.* pada tahun 2015 yang mengevaluasi gambaran demo-

grafi pasien AR di Romania bagian tenggara mendapatkan bahwa rasio wanita dibandingkan pria adalah 5,7:1.¹⁶² Pada penelitian QUESTRA tahun 2008 yang meliputi 6004 pasien dari 70 tempat di 25 negara menunjukkan karakteristik gambaran demografi wanita dibanding laki-laki dengan perbandingan 4:1 dengan rasio yang bervariasi diantara berbagai negara. Rasio wanita dibandingkan laki-laki yang didapatkan bervariasi mulai dari 3:1 seperti di Belanda dan mencapai 9:1 di Argentina.¹⁰¹

Epidemiologi AR untuk wanita dibawah 50 tahun menunjukkan rasio 3:1, sejalan dengan puncak onset usia yang meningkat antara 50 sampai 75 tahun maka rasio ini juga menunjukkan peningkatan. Usia pasien pada saat onset penyakit merupakan faktor yang paling berpengaruh pada distribusi AR.¹⁶² Tingginya prevalensi AR pada wanita dibandingkan laki-laki dipengaruhi oleh faktor genetik dan faktor hormonal. *X-Chromosome Inactivation* (XCI) adalah mekanisme kompensasi yang digunakan oleh mamalia untuk memastikan bahwa wanita dengan kromosom XX dan pria dengan kromosom XY memiliki ekspresi gen yang sama dari kromosom X. Secara umum, terjadi inaktivasi acak baik kromosom X yang berasal dari paternal atau maternal pada wanita. XCI yang tidak acak berhubungan dengan banyak penyakit autoimun. Pada AR, XCI ini mengalami kecenderungan terjadi pada jalur maternal dan berhubungan dengan adanya alel HLA yang rentan.¹⁶³ Jika wanita memiliki derajat tinggi XCI dan juga kecenderungan tertentu misalnya lebih memilih untuk aktivasi kromosom X yang berasal dari paternal maka sel T hanya akan ditoleransi oleh sel dendritik yang diekspresikan oleh *self antigen* dari kromosom X yang berasal dari maternal. Sehingga, sel T autoreaktif yang berasal dari kromosom X paternal akan lolos dari seleksi negatif dan kemudian lolos ke perifer.¹⁶⁴ Pada kromosom X banyak

terdapat *microRNA* yang dapat meloloskan XCI kemudian menyebabkan penekanan *microRNA* yang meregulasi gen yang terlibat dalam jalur imunosupresi, menyebabkan meningkatnya respon autoimun pada wanita dan predisposisi terjadinya penyakit autoimun.¹⁶⁵ Estrogen secara signifikan meningkat relatif terhadap androgen pada cairan sinovial pasien AR baik dari wanita maupun laki-laki, hal ini disebabkan aktivitas aromatase yang menginduksi produksi sitokin proinflamasi serta proliferasi makrofag dan fibroblas.¹⁶⁶

Pada penelitian ini didapatkan hasil yang tidak signifikan antara jenis kelamin dengan remisi menggunakan DAS28 LED, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Chandrashekara (2017) yang menguji kegunaan klinis dari kriteria demografi dasar sebagai prediktor respon awal pada pengobatan AR yang juga menunjukkan hasil yang tidak signifikan antara jenis kelamin dengan status remisi.¹⁶⁷ Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Vazquez *et al.* tahun 2007 juga menunjukkan hasil yang tidak signifikan antara jenis kelamin dan remisi.¹³¹ Mottonen *et al.* (2002) juga mendapatkan hasil yang serupa dimana jenis kelamin tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan remisi.¹⁶⁸ Hal ini mungkin disebabkan karena durasi penyakit yang diteliti dan kriteria remisi yang digunakan berbeda dengan penelitian sebelumnya.

Penelitian lain memberikan hasil yang sebaliknya dimana didapatkan perbedaan yang signifikan, laki-laki lebih mudah mengalami remisi dibandingkan wanita, yaitu penelitian yang dilakukan oleh Forslind *et al.* tahun 2007,¹³² Sokka *et al.* tahun 2008¹⁰¹ dalam penelitian QUESTRA, serta Jawaheer *et al.* tahun 2012¹⁶⁹ dalam penelitian CORONA dengan menggunakan kriteria remisi DAS28. Hal ini mungkin disebabkan karena kadar LED yang lebih tinggi pada wanita serta wanita lebih banyak melaporkan gejala, skor yang lebih buruk meli-

puti skor nyeri, depresi, dan hal-hal lain yang berhubungan dengan kondisi kesehatannya. Kemungkinan yang lain dapat disebabkan respon imunologis yang berbeda serta perbedaan genetik antara pria dan wanita.^{101, 132}

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang signifikan antara usia saat terkena penyakit antara kelompok usia < 55 tahun dan kelompok usia > 55 tahun dengan nilai $p = 0,037$ ($p < 0,05$) dimana usia saat terkena > 55 tahun berpotensi untuk terjadi remisi 3 kali lebih besar dibandingkan jika usia saat terkena < 55 tahun. Usia < 55 tahun lebih sulit untuk mengalami remisi. Penelitian ini membagi menjadi < dari 55 tahun dan > dari 55 tahun karena didapatkan insiden puncak munculnya AR pada usia 35-55 tahun. Berdasarkan hasil penelitian yang ada berkaitan dengan usia saat terkena terhadap luaran pasien AR didapatkan hasil yang masih kontradiktif. Pasien dengan usia saat terkena yang lebih tua dikatakan memiliki awitan penyakit yang lebih mendadak, lebih sering didominasi oleh sendi besar, perjalanan penyakit yang lebih ringan, dan kurang seringnya muncul IgM RF. Pasien dengan usia saat terkena yang lebih tua juga cenderung memiliki SDAI yang lebih rendah dan indikator fungsi yang lebih baik yang diukur dengan MHAQ. Pasien dengan usia saat terkena yang lebih tua cenderung memiliki tampilan klinis yang lebih ringan dan lebih mudah mencapai remisi sehingga menunjukkan tingkat remisi yang lebih tinggi dibandingkan usia saat terkena yang lebih muda.¹⁷⁰

Pada penelitian yang dilakukan oleh Huscher tahun 2013 yang mencari gambaran klinis dan terapi pada pasien AR dengan usia saat terkena yang lebih tua dan lebih muda mendapatkan hasil bahwa pasien yang lebih muda memiliki aktivitas penyakit yang lebih buruk dan jarang mengalami remisi jika dibandingkan dengan usia saat terkena yang lebih tua. Pasien dengan usia saat terkena

lebih muda lebih sering mengalami komorbiditas yang berhubungan dengan AR seperti gangguan kardiovaskuler, gagal ginjal kronik, dan osteoporosis. Pasien dengan usia saat terkena yang lebih muda juga dilaporkan lebih banyak mengalami gangguan tidur dan kelelahan.¹⁷¹ Pease *et al.* (1999) juga mendapatkan pasien AR dengan usia saat terkena yang lebih tua lebih mudah mengalami remisi klinis dengan OR 2,99.¹⁰⁸ Horiuchi (2015) di Brazil melaporkan pasien dengan usia saat terkena yang lebih muda memiliki DAS28 < 3,2 (LDA) sebesar 38,7% yang mana lebih rendah bila dibandingkan pasien dengan usia saat terkena yang lebih tua yaitu sebesar 41,6%.¹⁷² Usia saat terkena yang lebih tua berhubungan dengan nilai DAS28 awal yang lebih tinggi, pengurangan nilai DAS28 setelah 24 bulan lebih besar dibandingkan usia saat terkena yang lebih muda. Berdasarkan respon kriteria dari EULAR, pasien dengan usia saat terkena lebih tua memiliki respon yang lebih baik dibandingkan pasien yang lebih muda.¹¹⁰

Penelitian-penelitian yang membandingkan 2 bentuk penyakit ini mendapatkan hasil luaran yang lebih baik pada usia saat terkena yang lebih tua yang diukur dari jumlah erosi sendi yang lebih sedikit, bentuk yang kurang agresif, serta remisi yang lebih mudah. Perbedaan klinis yang dilaporkan meliputi lebih sering keterlibatan sendi bahu, lebih jarang muncul deformitas, lebih jarang terjadi *Interstitial Lung Disease* (ILD), namun lebih sering muncul penurunan berat badan, mialgia, dan limfadenopati. Data laboratorium juga berbeda, pada usia yang lebih tua didapatkan frekuensi RF yang lebih rendah, autoantibodi yang kurang spesifik seperti *Anti Nuclear Antibody* (ANA), anti-SSA/Ro, dan anti SSB/La namun peningkatan LED dan CRP lebih tinggi dibandingkan usia saat terkena yang lebih muda. Perbedaan antara usia saat terkena yang lebih tua dan lebih muda ini bervariasi diantara populasi manusia.¹⁷³

Sel TCD4 yang diisolasi dari pasien AR usia 20-30 tahun dan diuji kurang dari 1 tahun dari saat terkena menunjukkan perubahan yang jelas pada fenotip dan perilaku (khususnya proliferasi secara *in vitro*), sama dengan sel limfosit CD4 yang diisolasi dari pasien sehat pada usia 60-70 tahun. Hal ini menunjukkan data yang berlawanan dengan paradigma selama ini, bahwa AR tidak hanya menyerang individu muda namun dapat juga terjadi pada usia yang lebih tua. Lebih jauh lagi usia saat terkena yang lebih tua berhubungan dengan imunosenesen sel TCD4. AR yang muncul pada usia yang lebih muda jika tidak diterapi dengan agresif menyebabkan penyakit lebih berat dan perubahan klinis yang terjadi lebih cepat. Penyakit yang dimulai dari usia muda terjadi saat sistem imun dalam kondisi optimal sehingga menyebabkan bentuk artritis yang lebih agresif dibandingkan kasus AR yang dimulai pada usia yang lebih tua. Pada pasien dengan usia saat terkena yang lebih tua, perjalanan penyakit digambarkan lebih ringan, mungkin karena kurang kuatnya sistem imun sehingga menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih sedikit. Beberapa penelitian menunjukkan perbedaan genetik antara usia muda dan tua, dimana pasien dengan usia saat terkena lebih tua membawa alel gen HLA DRB1 yang lebih sedikit dibandingkan usia saat terkena yang lebih muda.¹⁷³

Banyak penelitian yang lain yang hasilnya kontras dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa pasien dengan usia saat terkena yang lebih tua lebih sulit untuk mengalami remisi dibandingkan pasien onset muda. Rexhepi (2016) menemukan bahwa DAS28 LED secara signifikan lebih besar pada pasien dengan usia saat terkena yang lebih tua dibandingkan yang lebih muda.¹⁷⁴ Pada penelitian yang dilakukan oleh Innala *et al.* (2014) menemukan bahwa pasien AR dengan usia saat terkena lebih dari 58 tahun berhubungan dengan akti-

vititas penyakit yang lebih besar, perubahan radiografis pada onset penyakit, serta gangguan fungsi yang lebih besar pada pasien dengan usia saat terkena yang lebih tua.¹⁰⁸ Pasien dengan usia saat terkena lebih tua, lebih sering diterapi dengan kortikosteroid yang diketahui dengan cepat dapat mengurangi aktivitas penyakit pada awal perkembangan perjalanan penyakit. Pasien dengan usia saat terkena yang lebih tua berhubungan dengan jaranginya pemakaian metotreksat dan agen biologi dibandingkan yang lebih muda. Pengobatan dengan kortikosteroid mengurangi aktivitas inflamasi secara efisien namun tidak dapat memperlambat perjalanan penyakit seperti DMARD.¹¹⁰ Anyfanti (2014) menemukan bahwa pasien dengan usia saat terkena yang lebih tua berhubungan dengan aktivitas penyakit yang lebih besar berdasarkan nilai DAS28 dan ketidakmampuan fungsional. Pasien usia tua sering kali terlambat menerima DMARD dan atau agen biologi.¹¹⁰ Komorbiditas yang lebih besar terlihat pada pasien usia tua karena perubahan metabolisme obat berkaitan dengan usia dan polifarmasi.¹¹¹

Durasi penyakit juga kami teliti apakah berhubungan dengan remisi pada pasien AR yang mendapat terapi metotreksat. Dari hasil penelitian kami membagi pasien dengan durasi penyakit < 24 bulan dan ≥ 24 bulan berdasarkan literatur yang menyebutkan bahwa batas < 24 bulan termasuk dalam penyakit dini. Dari penelitian ini didapatkan hasil yang tidak signifikan antara durasi penyakit <24 bulan dan ≥ 24 bulan terhadap remisi. Namun dari hasil yang kami dapatkan menunjukkan proporsi pasien dengan durasi penyakit ≥ 24 bulan lebih banyak yang mengalami kejadian tidak remisi dibandingkan durasi penyakit < 24 bulan. Durasi penyakit 12 minggu adalah salah satu faktor prediktif untuk mencapai remisi berdasarkan DAS28 atau kriteria remisi dari ACR dengan terapi yang agresif pada awal AR. Sebaiknya terapi DMARD diberikan dalam 3 bulan durasi penya-

kit. Durasi penyakit yang lebih lama berhubungan dengan berkurangnya respon terhadap pengobatan DMARD.¹¹¹ Dalam penelitian ini, data yang kami dapatkan nilai minimal durasi penyakit adalah 12 bulan dengan terapi awal yang mungkin kurang agresif, sehingga didapatkan hasil yang tidak signifikan dalam hal remisi. Furst pada tahun 2011 menemukan hasil yang tidak signifikan antara durasi < 5 tahun dengan remisi berdasarkan DAS28.¹³⁰ Forslind (2007) menemukan bahwa pasien yang memiliki durasi penyakit yang lebih panjang, lebih kecil kemungkinannya untuk mencapai remisi.¹³²

Metanalisis yang dilakukan oleh Anderson *et al.* pada tahun 2000 menunjukkan bahwa pasien dengan durasi penyakit < 1 tahun memberikan respon ACR sebesar 52%, pasien dengan durasi penyakit 1-2 tahun memberikan respon ACR 44%, durasi penyakit 2-5 tahun dengan respon ACR 43%, durasi penyakit 5-10 tahun memberikan respon sebesar 39%, dan untuk durasi penyakit > 10 tahun memberikan respon sebesar 35%. Sehingga disimpulkan pasien dengan durasi penyakit yang lebih panjang tidak memberikan respon sebaik dengan pasien yang durasi penyakitnya lebih pendek.¹⁷⁵

Efek pengobatan pada AR dapat lebih baik dengan kecenderungan lebih tinggi untuk terjadi remisi saat imunosupresan dimulai lebih awal. Meskipun mekanismenya masih belum jelas, hal ini mungkin disebabkan sistem imun dapat berubah dalam jangka waktu tertentu setelah gejala inflamasi muncul. Patogenesis dan mekanisme peradangan yang menetap mungkin berubah pada waktu tertentu yang lebih lama sehingga mengurangi respon terhadap pengobatan. Pada AR jangka lama, fibroblas sinovial mungkin menjadi sangat otonom untuk menghasilkan faktor-faktor yang merusak sehingga memberikan respon yang buruk terhadap pengobatan.¹⁷⁶

Aktivasi konstan fibroblas sinovial pada AR oleh sitokin inflamasi atau signal bahaya mungkin menyebabkan modulasi jalur signaling melalui mekanisme epigenetik. Kondisi proinflamasi yang sudah tercetak tidak hanya menyebarkan kondisi inflamasi namun juga mencegah resolusinya. Tampaknya mekanisme epigenetik ini dapat mempengaruhi ekspresi gen dan jalur signaling. Mekanisme ini mungkin tercetak setelah paparan jangka panjang sel terhadap rangsangan inflamasi, sehingga sel menjadi mandiri dalam mengaktifkan stimulus serta menetap. Fibroblas sinovial pada AR tidak hanya bereaksi terhadap perubahan lingkungan sendi namun juga secara aktif mempertahankan inflamasi dan kerusakan secara mandiri sehingga turut bertanggung jawab pada karakteristik artritis AR yang persisten dan destruktif.¹⁷⁷

IMT tidak berhubungan secara signifikan dengan luaran remisi pada penelitian ini. Kami membagi IMT menjadi $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ dan $< 23 \text{ kg/m}^2$ berdasarkan kriteria IMT untuk Asia dimana $\text{IMT} \geq 23 \text{ kg/m}^2$ termasuk dalam individu dengan risiko untuk menjadi penyakit metabolik. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Kreps (2014)¹¹⁵ tidak menemukan hubungan yang signifikan dari IMT untuk memprediksi remisi atau LDA pada pasien AR. Penelitian oleh Sandberg (2014)¹⁷⁸ menemukan hasil yang tidak signifikan antara IMT dengan DAS 28 yang diukur pada satu kali pengukuran. Penelitian oleh Choe (2013)¹⁷⁹, Sokka (2008)¹⁵⁴ juga menemukan hubungan yang tidak signifikan antara IMT dan remisi pada pasien AR.

Hal ini tidak konsisten dengan penelitian lain oleh Ajeganova (2013)¹⁸⁰, Ayhan (2016)¹⁸¹, Heimans (2013)¹¹⁹ yang menunjukkan hubungan yang signifikan antara IMT dan remisi, dimana pasien dengan $\text{IMT} > 25 \text{ kg/m}^2$ berhubungan dengan luaran yang lebih buruk dan kegagalan untuk mencapai remisi. Hasil

yang tidak signifikan pada penelitian mungkin disebabkan karena batas IMT yang kami gunakan adalah $\geq 23 \text{ kg/m}^2$. Pada penelitian ini didapatkan pasien dengan $\text{IMT} \geq 23 \text{ kg/m}^2$ adalah 34,3% dimana jumlah ini jauh lebih rendah dibandingkan populasi barat. Hal ini menunjukkan bahwa pasien AR disini memiliki kecenderungan IMT yang lebih rendah dibandingkan populasi umum di negara-negara Eropa¹⁷⁹ dimana kelompok pasien AR dengan $\text{IMT} > 25 \text{ kg/m}^2$ hanya sedikit yang kami dapatkan dalam penelitian ini.

Jaringan lemak putih memainkan peran aktif dalam regulasi fisiologis dan patologis pada sistem imun dan proses inflamasi. Pada pasien dengan obesitas, sel adiposit pada lemak putih mensekresikan berbagai macam adipokin proinflamasi seperti leptin, resistin, $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, CRP meskipun mekanisme terjadinya masih belum diketahui.¹¹⁴ Lingkungan proinflamasi ini menyebabkan bentuk AR yang berat, efek terapi yang lebih buruk, dan aktivitas penyakit yang tinggi. Pendapat lain mengatakan bahwa aktivitas penyakit yang tinggi pada pasien AR dimediasi oleh meningkatnya intensitas nyeri pada pasien obes. Kadar plasma *Nerve Growth Factor* (NGF), yang merupakan mediator nyeri, meningkat pada pasien obes (mungkin diekspresikan oleh adiposit) sehingga NGF ini mungkin menjadi penghubung antara obesitas dan peningkatan rasa nyeri.^{180, 182}

Pada penelitian ini didapatkan nilai TJC yang tidak signifikan dengan remisi pada AR, dengan prosentase pasien yang memiliki $\text{TJC} \geq 10$ yang tidak mengalami remisi (18,5%) lebih banyak daripada yang mengalami remisi (13,5%). Begitupun juga dengan kriteria SJC juga didapatkan hasil yang tidak signifikan, antara pasien yang mengalami remisi dan tidak. Untuk pasien dengan $\text{SJC} \geq 1$ lebih banyak tidak remisi dibandingkan yang mengalami remisi. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ponchel (2013)¹²⁶, Hider (2009)¹²⁷,

Vazquez (2007)¹³¹, Gossec (2004)⁶, dan juga Anderson (2000)¹⁶⁶ yang juga mencari prediktor remisi terhadap metotreksat. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil yang tidak signifikan antara TJC dan SJC dengan remisi yang diukur dengan menggunakan DAS28. Penelitian lain memberikan hasil yang berbeda dimana dikatakan TJC berhubungan dengan remisi pada pasien AR, diantaranya adalah Ito (2017)¹⁸³, Ma (2012)¹²³, dan Castrejon (2016)¹²⁴. Pada penelitian yang dilakukan oleh Ma (2012) menemukan bahwa prediktor klinis untuk terjadinya remisi yang paling berpengaruh adalah TJC dibandingkan SJC atau LED. Alasan untuk hal ini masih belum pasti. Hal ini mungkin lebih mudah dan lebih banyak kesamaan diantara para pemeriksa untuk menilai TJC dibandingkan SJC. Penjelasan yang lain mungkin meliputi beratnya TJC lebih banyak terukur pada DAS28 dan interaksi antara TJC dengan fibromyalgia.¹²³ Pada penelitian ini didapatkan hasil TJC dan SJC yang tidak signifikan mungkin disebabkan karena pada populasi sampel kami lebih sedikit melaporkan jumlah TJC dan atau SJC dibandingkan penelitian-penelitian sebelumnya.

Pada penelitian ini derajat nyeri pada awal penyakit yang diukur dengan menggunakan skala VAS nyeri dan memberikan hasil yang signifikan pada luaran remisi. Pasien dengan VAS nyeri awal ≤ 6 atau termasuk pada nyeri ringan-sedang memberikan kemungkinan remisi lebih besar dibandingkan pasien dengan VAS nyeri > 6 . Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Castrejon (2016)¹²⁴ dan Ito (2017)¹⁸³ juga mendapatkan hasil pengukuran VAS nyeri pada awal penyakit merupakan prediktor untuk terjadinya remisi pada pasien AR yang mendapat terapi metotreksat. Verstappen (2012) menemukan bahwa pasien dengan nyeri hebat pada awal penyakit kurang bisa mencapai remisi.¹³⁴

Nyeri adalah penyebab besar dari distress pada pasien AR dengan kerusakan sendi dan mempengaruhi kehidupan pasien. Tingginya kontribusi nyeri ini disebabkan banyak faktor, namun berhubungan kuat dengan status inflamasi. Sitokin proinflamasi seperti TNF dan IL-6 dapat mempengaruhi ambang nyeri melalui sensitisasi jangka panjang pada reseptor nyeri di sendi sehingga menyebabkan nyeri kronis. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa nyeri dan ketidakmampuan fungsional adalah penggerak PGA yang paling penting dan luaran ini secara tidak langsung mencerminkan aktivitas penyakit pada AR.^{128, 184}

Pada kondisi inflamasi, NGF berhubungan dengan peningkatan regulasi TNF- α , meningkatkan kemotaksis dan produksi superoksida oleh netrofil. NGF juga terlibat pada respon imun humoral dengan bekerja sebagai faktor keselamatan autokrin yang memelihara keberlangsungan hidup sel B memori dan makrofag. Sebagai tambahan, NGF diidentifikasi sebagai faktor proangiogenik yang merupakan jalur patogenik yang signifikan pada inflamasi kronik pada AR.¹⁸⁵

Untuk kriteria nilai DAS28 awal pada penelitian ini didapatkan hubungan yang tidak signifikan dengan remisi. Pada penelitian ini didapatkan pada DAS28 awal $> 5,1$ pasien lebih banyak mengalami kejadian tidak remisi dibandingkan pasien dengan DAS28 basal $\leq 5,1$ namun dengan hasil yang tidak signifikan. Hal ini dapat disebabkan pasien dengan aktivitas penyakit yang lebih rendah memiliki riwayat perjalanan klinis yang lebih baik atau pasien dengan aktivitas penyakit yang tinggi memiliki potensi paling besar menunjukkan respon terhadap pengobatan.¹⁶⁷ Selain itu, hasil yang tidak signifikan ini juga dapat disebabkan karena perbedaan luaran yang diteliti dari penelitian lain yang mendapatkan hasil sebaliknya, dimana pengamatan pada 1 tahun pertama menjadi luaran yang dipakai untuk menilai aktivitas penyakit. Steunebrink (2016) juga menemukan

hasil yang sama dimana nilai DAS28 awal tidak berhubungan dengan kejadian remisi pada pengamatan selama 17 minggu maupun selama 52 minggu.¹²⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Hider pada tahun 2009 juga mendapatkan hasil yang tidak signifikan antara aktivitas penyakit yang diukur dengan DAS28 tidak mempengaruhi remisi penyakit.¹²⁷

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Gossec (2004)⁶ menemukan bahwa nilai DAS28 awal minimal 4 cenderung mengalami remisi dalam waktu 3 tahun. Vazquez (2007)¹³¹ mengkonfirmasi temuan ini namun dengan menggunakan batas DAS28 < 5,1. Chandrashekara (2016)¹⁶⁷, Aletaha (2015)¹⁵³ juga menemukan bahwa pasien dengan nilai DAS28 awal yang tinggi lebih sulit mencapai remisi. Forslind (2007)¹³² menemukan bahwa pasien dengan DAS28 awal yang tinggi lebih sulit mencapai remisi pada setiap model penelitian dan pada saat kapanpun dilakukan pemeriksaan, meskipun dengan hasil yang tidak signifikan.

Dari kriteria LED didapatkan hubungan yang signifikan dengan remisi. Pasien AR dengan LED < 38 mm/jam lebih mudah mengalami remisi dibandingkan dengan kadar LED \geq 38 mm/jam. Penelitian ini sejalan dengan penelitian lain yaitu Ito (2017)¹⁸³, Hider (2009)¹²⁷, Verstappen (2012)¹³⁴, Bird (2017)¹³⁵ juga menunjukkan hubungan yang signifikan antara LED dan remisi dimana kadar LED awal yang tinggi lebih sulit terjadi remisi.

Penelitian lain juga ada yang mendapatkan hasil yang kontradiktif, misalnya Drouin (2010)¹³⁶, Anderson (2000)¹⁷⁵, Maillefert (2010)¹⁸⁶, dan juga Ma (2012)¹²³ yang tidak menemukan hubungan antara LED dengan aktivitas penyakit termasuk remisi. LED yang tinggi menandakan tingkat inflamasi yang tinggi pula sehingga menyebabkan lebih sulit untuk mencapai remisi. Terdapat hubungan yang signifikan antara penanda inflamasi dengan respon terhadap pengo-

batan, dimana nilai awal yang tinggi berhubungan dengan respon pengobatan yang lebih buruk sehingga kelompok ini lebih sulit mencapai remisi.¹²⁷

Pada penelitian ini didapatkan parameter imunologis RF dan anti CCP tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan remisi. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Saevarsdottir (2010)¹⁵ dalam penelitian besar bernama SWEFOT yang menunjukkan bahwa baik RF maupun anti CCP tidak mempengaruhi remisi pada pasien, juga penelitian yang dilakukan oleh Wessels (2007)¹⁶ dan Hider (2009)¹²⁷. Pada penelitian lain oleh Spadaro (2005) menunjukkan bahwa adanya anti CCP tidak menjadi faktor prediktif untuk respon berdasarkan kriteria ACR.¹⁴⁷ Berglin (2006)¹⁴² menemukan bahwa konsentrasi CCP yang tinggi berhubungan dengan kerusakan radiografis yang lebih agresif, sejalan dengan Visser (2010)¹⁴⁸ yang juga menemukan bahwa anti CCP dan RF berhubungan dengan progresi kerusakan radiologis.

Titer RF berhubungan dengan TJC, SJC, LED, dan DAS28 yang lebih tinggi.¹¹⁰ Greiner (2005) mengikuti 135 pasien AR selama 6 tahun, pasien dengan RF positif menunjukkan aktivitas penyakit lebih tinggi dan membutuhkan terapi yang lebih intensif dibandingkan pasien dengan RF negatif.¹⁵¹ Pada penelitian ini didapatkan hasil yang tidak signifikan mungkin memang keberadaan anti CCP dan RF lebih banyak dihubungkan dengan kerusakan sendi secara radiologis dibandingkan aktivitas penyakit itu sendiri.^{142,148} Alasan yang lain pada penelitian-penelitian sebelumnya dikerjakan dengan mengukur anti CCP dan RF yang spesifik misalnya IgM, IgG, atau IgA namun dalam penelitian ini dikerjakan dengan mengukur kadar Ig total sehingga mungkin berkontribusi pada hasil yang tidak signifikan.¹⁴¹

Kekuatan penelitian ini antara lain adalah sejauh dari pengetahuan peneliti merupakan penelitian pertama di Indonesia yang mencari tingkat remisi pasien AR yang diterapi dengan metotreksat serta faktor-faktor apa saja yang mempengaruhi remisinya dengan menggunakan parameter klinis dan laboratoris. Sedangkan kelemahan penelitian ini adalah desain penelitian yang digunakan adalah potong lintang sehingga kurang baik dalam menggambarkan hubungan sebab akibat.